

# ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

## PHARMACOLOGIC TREATMENT OF OBESITY

AVTORICA / AUTHOR:

Barbara Tašker, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Centralna lekarna,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.tasker@ukc-mb.si

## 1 DEBELOST KOT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Debelost je kompleksno zdravstveno stanje, opredeljeno z indeksom telesne mase (ITM). Je pomemben dejavnik tveganja za razvoj številnih kroničnih bolezni in bistveno vpliva na kakovost življenja posameznika (1).

Prevalenca debelosti se vztrajno povečuje po vsem svetu, kar ima pomembne javnozdravstvene posledice. Debelost predstavlja izziv tudi v Sloveniji, saj je v letu 2020 po podatkih nacionalne raziskave 39 % prebivalcev imelo čezmerno telesno maso (ITM = 25–30 kg/m<sup>2</sup>), približno 20 % pa jih je bilo na podlagi meritve ITM opredeljenih kot debelih (ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) (2). Še posebej zaskrbljujoče je, da se pojavnost debelosti povečuje tudi pri otrocih in mladostnikih.

Evolucija je pri človeku oblikovala »varčni« genotip, ki se je šele v zadnjem času v zahodnem svetu znašel v okolju presežka. Osnovni princip, ki je pomemben tudi za načr-

## POVZETEK

Na debelost vpliva skupek genetskih, okoljskih in vedenjskih dejavnikov. Posledice debelosti so resne in vključujejo večje tveganje za sladkorno bolezen, bolezni srca in ožilja, nekatere vrste raka in osteoartrito. Pri zdravljenju debelosti se uporabljajo različni pristopi. Ključno je s pravilno prehrano in povečano telesno aktivnostjo vzpostaviti negativno energijsko bilanco. V nekaterih primerih se odločimo tudi za zdravljenje z zdravili ali kirurške posege. Zdravila za zdravljenje debelosti delujejo na različne načine, tako pri izbiri ustreznega zdravila upoštevamo mehanizem delovanja, razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, kontraindikacijah, sočasne bolezni in želje bolnika. Individualni pristop, ki vključuje ciljno izgubo telesne mase, postopno uvajanje sprememb in dolgoročno vzdrževanje rezultatov, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje.

## KLJUČNE BESEDE:

debelost, prekomerna telesna masa, zdravila za zdravljenje debelosti

## ABSTRACT

Obesity is influenced by a combination of genetic, environmental, and behavioural factors. The consequences of obesity are serious and include a higher risk of diabetes, cardiovascular diseases, certain types of cancer, and osteoarthritis. Various approaches are used in the treatment of obesity. The key is to establish a negative energy balance through proper nutrition and increased physical activity. In some cases, pharmacotherapy or surgical interventions are chosen as well. Drugs for the treatment of obesity work in different ways, and when selecting the appropriate drug, the mechanism of action, differences in effectiveness, side effects, contraindications, concurrent diseases, and the patient's preferences are considered. An individualized approach, which includes targeted weight loss, gradual implementation of changes, and long-term weight reduction maintenance, is crucial for successful treatment.

## KEY WORDS:

drugs for the treatment of obesity obesity, overweight

tovanje zdravljenja debelosti, je, da sta prekomerna prehranjenost in debelost posledica dolgotrajne pozitivne energetske bilance, sama patogeneza debelosti pa je veliko bolj zapletena (3, 4).

## 2 FIZIOLOGIJA URAVNAVANJA TELESNE MASE

Za razumevanje patogeneze debelosti, vzrokov neravnovesja v presnovi energije in odkrivanje možnih tarč za terapijo moramo čim bolje poznati mehanizme, ki so povezani z uravnavanjem telesne mase (3–5). Že zelo majhno neravnovesje v homeostatskih mehanizmih lahko namreč v daljšem časovnem obdobju prispeva k velikemu kumulativnemu učinku in posledično vodi v pomembno spremembo telesne mase (4, 5).

Poznamo centralne in periferne regulacijske mehanizme uravnavanja telesne mase. Energijsko homeostazo vzdržuje več med seboj prepletenih procesov, ki jih usklajujejo možgani. Periferne komponente regulacije vnosa hrane (maščobno tkivo, trebušna slinavka, prebavni trakt, okušalni sistem, mišice in jetra) so preko avtonomnega živčnega sistema ali hormonov in metabolitov v dvosmerni povezavi s centralnim živčevjem, kjer se nahaja center za apetit. V centralnem živčnem sistemu poteka obdelava signalov v možganskem deblu, hipotalamusu in delih korteksa ter limbičnega sistema (3, 6). Komunikacija poteka preko številnih živčnih poti ter različnih hormonskih in presnovnih signalov (3). Lakota, sitost in apetit so rezultat več vrst signalov:

- na občutek sitosti tako npr. vplivajo: nevrosenzorični signali iz prebavil (razteg želodčne stene), kemični iz hranil v krvi (glukoza, aminokislina, maščobne kislina), gastrointestinalni hormoni (peptid YY, holecistokinin, glukagonu podobni peptid (GLP-1) in inzulin) in adipokini (npr. leptin);
- na občutek lakote pa npr. gastrointestinalni hormon grelin (7).

Vsi ti signali se nato stekajo v jedra hipotalamusa (7). Pomembno vlogo ima arkuatno jedro z veliko gostoto receptorjev za različne hormone, metabolite in živčne prenašalce, kjer potekata združevanje in obdelava teh perifernih prehranskih signalov (7).

Biomolekule, ki v hipotalamusu povzročijo občutek lakote, imenujemo oreksini in poleg omenjenega grelina sodijo v to skupino še aguti sorodna beljakovina (AgRP), nevro-

peptid Y, oreksina A in B, endorfini, glutamat, GABA, kortizol in endokanbinoidi. Molekule, ki povzročijo sitost, so anoreksini in poleg že omenjenih mednje prištevamo še serotonin, noradrenalin, sekretin, od glukoze odvisni inzulotropni peptid (GIP), kortikoliberin,  $\alpha$ -melanocyte stimulirajoči hormon ( $\alpha$ -MSH), proopiomelanokortin (POMC) ter s kokainom in amfetaminom uravnavani primarni transkript (CART) (6, 8).

## 3 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

Odkritje omenjenih signalnih poti in biomolekul je omogočilo prepoznavo tarč za farmakološko zdravljenje debelosti ter pripeljalo do učinkovitih in varnih terapevtskih možnosti, ki dopolnjujejo nefarmakološke ukrepe za obravnavo debelosti (5, 7, 8). Osnovo zdravljenja še vedno predstavljajo uživanje primerne uravnotežene prehrane, redna telesna aktivnost in drugi dejavniki življenjskega sloga (7).

Podatki iz sicer omejenega števila raziskav, v katerih so preučevali učinke zdravil brez sočasnih sprememb življenjskega sloga, kažejo, da kombinacija zdravila in spremenjenega življenjskega sloga privede do večje izgube telesne mase kot zdravila sama, prav tako pa bolnika usmeri v način življenja, ki vodi k boljšim dolgoročnim rezultatom. Če je vključena še kognitivno-vedenjska terapija, pa je manj verjetno, da bo bolnik po uspešni izgubi telesne mase to ponovno pridobil (9).

Zdravljenje debelosti z zdravili je primerno za bolnike z ITM nad 30 kg/m<sup>2</sup> ali nad 27 kg/m<sup>2</sup> ob prisotnosti spremljajočih bolezni. Gre za individualno odločitev, pri kateri pretehtamo tveganja in koristi vseh možnosti zdravljenja (9, 10).

### 3.1 TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Ni dokazov, da bi kratkotrajno zdravljenje (2–6 mesecev) z zdravili za zmanjšanje telesne mase dolgoročno koristilo zdravju. Po doseženem maksimalnem učinku in prenehanju jemanja zdravila se telesna masa običajno ponovno poveča. Razpoložljivi podatki torej podpirajo potrebo po dolgotrajni uporabi zdravil, kar se ujema s patofiziologijo debelosti. Na zdravljenje debelosti z zdravili se vsi bolniki ne odzovejo. Običajno je po trimesečnem zdravljenju z maksimalnim odmerkom, ki ga bolnik prenaša, potrebna ocena, ali je dosežena pričakovana učinkovitost. Če ustreznih izi-



dov ni, je treba zdravilo za zdravljenje debelosti ukiniti (9, 10).

### 3.2 CILJI ZDRAVLJENJA IN OCENA USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Cilj terapije je zmanjšanje in vzdrževanje zmanjšane telesne mase. Doseganje in vzdrževanje zmanjšanja telesne mase otežujejo številni dejavniki – z izgubo telesne mase povezane spremembe porabe energije in hormonskih mediatorjev apetita, ki spodbujajo ponovno pridobivanje telesne mase (10). Ob izgubi telesne mase je skupna poraba energije, še posebej pri nizki intenzivnosti telesne dejavnosti, nižja od pričakovane glede na spremembe telesne mase in sestave. Zmanjšana poraba energije, ki spodbuja ponovno pridobivanje telesne mase, pa vztraja še dolgo po obdobju dinamične izgube telesne mase – morda celo trajno. Posamezniki, ki uspešno vzdržujejo zmanjšanje telesne mase, nadaljujejo tudi z visoko intenzivno vadbo (11). Po izgubi telesne mase se spremenijo koncentracije perifernih hormonov, ki sodelujejo pri homeostatskem uravnavanju telesne mase. Še eno leto po zmanjšanju telesne mase s pomočjo diete se ti mediatorji, ki spodbujajo ponovno pridobivanje telesne mase, ne vrnejo na prvotno raven (12). Naslednji pomemben cilj zdravljenja je izboljšanje zdravstvenega stanja (izboljšanje fizične kondicije, ugoden vpliv na pridružene bolezni, zaznana boljše počutje) (10). Želimo si torej učinkovitega in dolgoročnega zmanjšanja telesne mase ob sprejemljivem varnostnem profilu izbrane učinkovine (3).

Zdravljenje vrednotimo kot uspešno, če bolnik z uravnoteženo prehrano izgublja maščobno maso, ohranja pa mišice in kostno tkivo, postane telesno aktiven in se nauči svojo idealno telesno maso pravilno vzdrževati (ITM < 25 kg/m<sup>2</sup>, normalen % telesne maščobe po nomogramu, stabilna telesna masa, ki se v standardnih pogojih ne spreminja za več kot ± 1 kg) (13).

Cilje in pričakovanja uspešnosti terapije moramo zastaviti skupaj z bolnikom, zato mu ob začetku terapije predamo naslednja sporočila:

- vsako zdravilo ne deluje pri vseh,
- individualni odzivi na zdravljenje so lahko zelo različni,
- pričakovano je zmanjšanje telesne mase več kot 2 kg v prvem mesecu terapije, po 2–6 mesecih pa zmanjšanje za okrog 5 % in nato vzdrževanje te telesne mase.

Ko je dosežen največji terapevtski učinek, je dosežen plato in se nadaljnje zniževanje telesne mase ustavi, to ne pomeni, da je zdravilo »prenehalo« delovati; po prekinitvi zdra-

vljenja z zdravili lahko pričakujemo ponovno pridobitev telesne mase (10).

### 3.3 SPREMLJANJE BOLNIKA PO UVEDBI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Po uvedbi zdravljenja je priporočeno vsakih 6 tednov spremljati telesno maso, krvni tlak in frekvenco srca. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba spremljati vrednosti krvnega sladkorja, saj se lahko (predvsem ob terapiji z inzulinom in sekretagogi) poveča tveganje za hipoglikemijo, še posebej pri terapiji z agonisti GLP-1, ki že sami po sebi nižajo vrednosti krvnega sladkorja, pa tudi pri ostalih zdravilih, ker zmanjšanje telesne mase vpliva na potrebne odmerke za doseganje ustrezne glikemije. Pri bolnikih z dobro urejeno sladkorno boleznijo je v prvih štirih tednih zdravljenja debelosti z zdravili smiselno znižati odmerke sekretagogov in jih nato po potrebi prilagajati. Prav tako spremljamo morebiten pojav neželeni učinkov, in sicer usmerjeno glede na uporabljeno zdravilno učinkovino (10).

### 3.4 IZBIRA ZDRAVILA

Ob izbiri optimalnega zdravila za zdravljenje debelosti pri posameznem bolniku upoštevamo razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, kontraindikacijah, klinično pomembnih interakcijah, opozorilih in previdnostnih ukrepih, stroškovni vidik zdravljenja ter sočasne bolezni in želje bolnika. Tako zagotovimo individualiziran pristop k zdravljenju debelosti z zdravili. Prednostne razvrstitve zdravil, ki bi veljala za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti (9, 10). Zaradi velikega povpraševanja so trenutno tudi težave v dostopnosti nekaterih zdravil, prav tako zaenkrat nobeno od teh zdravil ni razvrščeno na listo ZZZS in tako bolniki visoke stroške ob potrebnem dolgotrajnem zdravljenju nosijo sami.

## 4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Glede na mesto delovanja delimo zdravila za zdravljenje debelosti na centralno in periferno delujoča; glede na princip delovanja pa na zdravila, ki zmanjšujejo apetit (povečajo občutek sitosti ali zavirajo lakoto), povečajo porabo energije

(z vplivom na katabolizem) ali vplivajo na adipogenezu (3, 7, 8).

**Centralno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti** so neposredni zaviralci lakote ali spodbujevalci sitosti in vplivajo na izločanje noradrenergičnih, dopaminergičnih in serotoninskih nevrotansmitorjev. Delimo jih na spodbujevalce amfetaminskega tipa in neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti.

**Spodbujevalci amfetaminskega tipa** (fentermin, fendimetrazin, benzfetamin, dietilpropion) predstavljajo večino centralno delujočih zdravil. Po kemijski sestavi, mehanizmu delovanja in učinkih so podobni amfetaminu. V Evropski uniji zdravljenje z amfetaminu podobnimi spodbujevalci ni odobreno – bodisi so bili umaknjeni s tržišča ali pa so bile vloge za pridobitev dovoljenja za promet zavrnjene zaradi nesprejemljivih neželenih učinkov (povišan krvni tlak, nespečnost, nemir, tahikardija, tremor, povišan tlak v pljučnih arterijah). V to skupino spada tudi sibutramin, ki je bil zaradi varnostnih razlogov prav tako odpoklican s tržišča (3, 7). Med **neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti** spadajo lorkaserin, topirammat in kombinacija naltrekson/bupropion. Lorkaserina EMA ni odobrila, v ZDA pa so ga v začetku leta 2020 odpoklicali zaradi možnega povečanja tveganja za kolorektalni, pljučni in rak trebušne slinavke. Topirammat (natančen mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen) v ZDA uporabljajo v kombinaciji s fenterminom, medtem ko v EU navedena kombinacija ni odobrena zaradi pomislekov glede dolgoročnih učinkov fentermina na srce, pa tudi zaradi depresije, tesnobe in kognitivnih motenj, povezanih s topiramatom. V EU se tako iz te skupine uporablja samo kombinacija naltrekson/bupropion.

**Periferno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti** nimajo neposrednega učinka na centre za lakoto in sitost v hipotalamusu. Iz te skupine imajo v EU dovoljenje za promet orlistat, liraglutid in semaglutid (7, 9).

V nadaljevanju so podrobneje opisane zdravilne učinkovine, ki so za zdravljenje debelosti odobrene v EU (preglednica 1). Na podlagi parametrov raziskav je zdravilne učinkovine med seboj težko primerjati, saj večinoma ni večjih kliničnih raziskav, ki bi bile zasnovane za neposredno primerjavo. Obstoječe raziskave so bile izvedene v različnih populacijah, ukrepi za spremembo življenjskega sloga pa so bili različno intenzivni.

## 4.1 ORLISTAT

Orlistat je močan zaviralec lipaz s specifičnim in dolgotrajnim delovanjem. Terapevtski učinek v prebavilih temelji na

nastanku kovalentne vezi z aktivnim serinskim mestom želodčnih in pankreasnih lipaz – s tem se encimi inaktivirajo in tako ne hidrolizirajo trigliceridov, kar prepreči njihovo absorpcijo. Če prehrana vsebuje 30 % maščob, orlistat povzroči od odmerka odvisno povečano izločanje maščob z blatom, kar inhibira absorpcijo okrog 25–30 % kalorij, ki bi jih sicer zaužili kot maščobo. Ker se iz prebavil absorbira le majhna količina orlistata, velja kot zelo varno zdravilo za zdravljenje debelosti; prav tako je varnostni profil potrjen v dolgotrajnih raziskavah (9, 10).

Indiciran je za zdravljenje debelosti ob hkratni nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob pri bolnikih z ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> ali ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> in hkratnimi ogrožajočimi dejavniki. Če se telesna masa po 12 tednih ne zmanjša za vsaj 5 %, zdravljenje z orlistatom ukinemo (9, 10).

Zdravljenje z orlistatom izboljša mnoge parametre, povezane s presnovnimi in srčno-žilnimi boleznimi, kot so odpornost proti insulinu, raven glukoze na tešče, raven holesterola LDL ter sistolični in diastolični krvni tlak. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalni (oljnato ali mastno blato, vetrovi, bolečine v trebuhu) in so odvisni od količine sočasno zaužitih maščob. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in se pojavijo v zgodnjem obdobju zdravljenja pri visokem deležu bolnikov (v prvem letu je vsaj en neželen učinek prisoten pri 91 % bolnikov). Ob terapiji z orlistatom je zmanjšana absorpcija v maščobah topnih vitaminov, zato se priporoča njihovo nadomeščanje. Povečano je tveganje za nastanek oksalatnih ledvičnih kamnov. Zaradi vpliva orlistata na absorpcijo vitamina K je ob sočasni terapiji lahko potreben nižji odmerek varfarina. Orlistat vpliva še na absorpcijo ciklosporina (sočasno zdravljenje ni priporočljivo). Kontraindiciran je v nosečnosti, pri bolnikih s kronično malabsorpcijo, pri holestazi in pri bolnikih z oksalatnimi ledvičnimi kamni v anamnezi (9, 10).

## 4.2 NALTREKSON/BUPROPION

Kombinacija naltrekson/bupropion učinkuje kot zaviralec apetita s centralnim delovanjem. Mehanizem nevrokemičnih učinkov ni povsem pojasnjen. Naltrekson je  $\mu$ -opioidni antagonist (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od alkohola in opioidov), bupropion je šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina (uporablja se za zdravljenje depresije in odvajanje od kajenja). Obe zdravilni učinkovini vplivata na dva glavna predela v možganih, in sicer na arkuatno jedro hipotalamusa in mezolimbicni dopaminergični sistem za nagrajevanje. Bupropion stimulira aktivnost celic POMC, ta učinek pa omejuje preko  $\mu$ -opioidnega receptorja posredovana avtoinhibicija celic POMC z  $\beta$ -en-



**Preglednica 1:** Odmerjanje, mehanizem delovanja, kontraindikacije, neželeni učinki in uporaba ob prisotnosti spremljajočih bolezni ali stanj za zdravila za zdravljenje debelosti, ki so odobrena v EU (9, 10, 14–17).

**Table 1:** Dosage, mechanism of action, contraindications, side effects, and use in the presence of concomitant diseases or conditions for medications approved for the treatment of obesity in the EU (9, 10, 14–17).

ZDRAVILNA UČINKOVINA	Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutid	Semaglutid
ODMERJANJE	3 × 60 mg 3 × 120 mg	začetni odmerek: 1 × 8 mg/90 mg vzdrževalni: 2 × 16 mg/180 mg (4-tedensko obdobje stopnjevanja odmerka)	subkutana aplikacija začetni odmerek: 0,6 mg/dan končni odmerek: 3,0 mg/dan (dvig odmerka v tedenskih korakih po 0,6 mg)	subkutana aplikacija začetni odmerek: 0,25 mg/teden končni odmerek: 2,4 mg/teden (odmerek povečujemo v 4-tedenskih intervalih: 0,25 → 0,5 → 1 → 1,7 → 2,4 mg)
MEHANIZEM DELOVANJA	zaviralec lipaz	naltrekson – opioidni antagonist; bupropion – zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina	analog glukagonu podobnega peptida 1	
KONTRAINDIKACIJE	kronični malabsorpcijski sindrom, holestaza	nenadzorovana hipertenzija, epilepsija, tumor CŽS, akutna odtegnitev (alkohol, BZD, opiat), bipolarna motnja, druga zdravila z istimi zdravilnimi učinkovinami, bulimija, anoreksija, zaviralci MAO, huda jetrna okvara, končna odpoved ledvic	medularni karcinom ščitnice, sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2, semaglutid – spremljanje pri bolnikih z diabetično retinopatijo	
NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI	krči, napenjanje, vetrovi, oljnat izcedek, mastno blato	slabost, zaprtje, glavobol, bruhanje, vrtoglavica, nespečnost, suha usta	slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, hipoglikemija	
SOČASNE BOLEZNI				
Preprečevanje SB2	✓	pomanjkanje podatkov	✓	✓
Prisotnost SB2	✓	✓	✓	✓
Arterijska hipertenzija	✓	previdnost	✓	✓
Koronarna bolezen	✓	previdnost	previdnost	previdnost
Aritmija	✓	previdnost	previdnost	previdnost
Srčno popuščanje	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov

Kronična ledvična bolezen	oGF 30–45 mL/min	✓	prilagojeno odmerjanje	✓	✓
	oGF < 30 mL/min	previdnost	ni priporočljivo	previdnost	previdnost
Nefrolitiza		ne pri oksalatnih ledvičnih kamnih	✓	✓	✓
Jetrna okvara	Child-Pugh A in B	previdnost	previdnost	previdnost	previdnost
	Child-Pugh C	ni priporočljivo	ni priporočljivo	ni priporočljivo	ni priporočljivo
Depresija		✓	previdnost	✓	✓
Anksioznost		✓	✓	✓	✓
Glavkom		✓	ni priporočljivo	✓	✓
Konvulzije		✓	ni priporočljivo	✓	✓
Pankreatitis		✓	✓	ni priporočljivo	ni priporočljivo
Alkoholizem		✓	ni priporočljivo	previdnost	previdnost

SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, oGF – ocena glomerulne filtracije, CZS – centralni živčni sistem, BZD – benzodiazepini, MAO – monoamin oksidaza

dorfinom. Ko naltrekson zasede opioidni receptor  $\mu$ , se aktivnost celic POMC dodatno poveča. Posledice navedenega mehanizma so zmanjšan vnos hrane, povečana poraba energije in izguba telesne mase. Poleg tega naltrekson in bupropion delujeta še neposredno v sistemu nagrajevanja (18).

Zdravilo je indicirano kot dodatek k dieti z zmanjšano vsebnostjo kalorij in povečani telesni dejavnosti pri odraslih bolnikih z izhodiščnim ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ali  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> z vsaj enim spremljajočim dejavnikom tveganja. Zdravljenje je treba po 16 tednih prekiniti, če bolnik ni izgubil vsaj 5 % telesne mase. Od neželenih učinkov se najpogosteje pojavljajo slabost, glavobol, zaprtje, omotica, bruhanje in suha usta. Naltrekson/bupropion je podobno učinkovit kot orlistat, a ima več kontraindikacij in neželenih učinkov, nekaj nejasnosti in nasprotujočih si podatkov je tudi pri kardiovaskularni varnosti (19). Kontraindiciran je v nosečnosti, pri nenadzorovani arterijski hipertenziji (kombinacija viša krvni tlak in frekvenca srca), epilepsiji (bupropion niža prag za epileptične napade), jetrni okvari, motnjah hranjenja, ob sočasni terapiji z zaviralci MAO in pri kronični terapiji z opioidi (9, 10). Ker je bupropion močan zaviralec CYP2D6, lahko vstopa v številne interakcije z drugimi zdravili.

### 4.3 LIRAGLUTID IN SEMAGLUTID

**Liraglutid** je humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Veže se na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. Uporablja se tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. GLP-1 je fiziološki regulator apetita in vnosa hrane, vendar pa natančen mehanizem njegovega delovanja ni v celoti znan. Liraglutid je indiciran ob dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni aktivnosti pri odraslih bolnikih z začetnim ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ali  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ob vsaj eni sočasni, z debelostjo povezani boleznimi. Če bolniki po 12 tednih terapije z odmerkom 3 mg/dan niso izgubili vsaj 5 % začetne telesne mase, zdravljenje prekinemo. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, diareja, bruhanje, nizke vrednosti krvnega sladkorja in anoreksija. Po podatkih iz raziskav je zdravljenje z liraglutidom privedlo do večjega nadzora glikemije, krvnega tlaka, ravnih lipidov in boljše kakovosti življenja. Dokončnih podatkov o kardiovaskularnih izidih pri zdravljenju bolnikov brez sladkorne bolezni trenutno še ni. Kontraindiciran je v nosečnosti, pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi, medularnem karcinomu ščitnice (osebna ali družinska anamneza) in pri sindromu multiple endokrine neoplazije tipa 2. Ob sočasnem zdravljenju



sladkorne bolezni z inzulinom ali sekretagogi je treba natančneje spremljati vrednosti krvnega sladkorja (9, 10).

Humani analog GLP-1 **semaglutid** se že nekaj let uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, od leta 2021 pa je (za enkrat le farmacevtska oblika za subkutano aplikacijo) odobren tudi za zdravljenje debelosti (FDA 2021, EMA 2022). Med neželenimi učinki so najpogosteje zabeleženi slabost, bruhanje in diareja. Zadnji objavljeni farmakovigilančni podatki baze FDA kažejo na povečano tveganje za holecistitis (glavni razlogi za to so hujšanje, zaviranje holecistokinina in zmanjšano praznjenje žolčnika), zato je pri uvedbi potrebna natančna anamneza. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povečano tveganje za pankreatitis, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Absolutna kontraindikacija sta medularni karcinom ščitnice (osebna ali družinska anamneza) in sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2. Kardiovaskularni izidi pri zdravljenju debelosti za bolnike brez sladkorne bolezni so še v fazi preučevanja. Ob sočasnem zdravljenju sladkorne bolezni z inzulinom ali sekretagogi je treba natančneje spremljati vrednosti krvnega sladkorja. Opisani so redki primeri angioedema in anafilaksije ob terapiji s semaglutidom. Pri bolnikih z diabetično retinopatijo je potrebno spremljanje glede morebitnih zapletov (9,10). Odgovor na vprašanje, ali je poslabšanje diabetične retinopatije povezano s samo učinkovino ali pa s hitrim znižanjem ravni glukoze, pričakujemo v rezultatih raziskave FOCUS (20). Do rezultatov raziskave je potrebna previdnost pri pacientih z diabetično retinopatijo; pred začetkom zdravljenja opravimo fundoskopijo, obstoječo retinopatijo zdravimo, zmanjšamo bazalno inzulinsko terapijo in/ali prekinemo zdravljenje s sulfonilsečninami (21).

Trenutno je v teku farmakovigilančni pregled zdravil iz skupine analogov receptorjev GLP-1, ki bo predvidoma zaključen novembra 2023. Odbor agencije EMA za varnost zdravil PRAC pregleduje podatke o tveganju za samomorilne misli in misli na samopoškodovanje. Pregled je sprožila islandska agencija za zdravila, pristojni organi pa so do sedaj skupaj prejeli 150 poročil o možnih primerih samopoškodb in samomorilnih misli, za katere sedaj poteka ocena (22).

V zadnjem času je precej aktualna tematika uporabe teh zdravil izven odobrenih indikacij. Zdravila, ki so trenutno dobavljiva pri nas, so odobrena za zdravljenje sladkorne bolezni, tudi priporočeni odmerki so glede na indikacije različni (liraglutid za zdravljenje sladkorne bolezni 0,6–1,8 mg/dan, za zdravljenje debelosti 0,6–3 mg/dan; semaglutid za zdravljenje sladkorne bolezni 0,25–2 mg/teden, za zdravljenje debelosti 0,25–2,4 mg/teden). Trenutno so pri nas ta zdra-

vila dostopna samoplačniško (izven odobrenih indikacij, predpisana na beli recept, pretežno v samoplačniških ambulantah). Zaradi pomanjkanja zdravil je povpraševanje po izdaji na tuje recepte, vse to pa še zmanjšuje dostopnost do zdravila, kar je še posebej problematično, ko gre za bolnike, ki se s temi zdravili zdravijo v sklopu sladkorne bolezni.

## 5 MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA V PRIHODNOSTI

V novejši raziskavi so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravljenja debelosti s peroralnim semaglutidom (v odmerku 50 mg dnevno) v primerjavi s placebom, pri čemer je terapija s semaglutidom izkazovala statistično pomembno zmanjšanje telesne mase (23). Predvideva se, da bo še letos vložena vloga za registracijo zdravila.

Tirzepatid je trenutno odobren za zdravljenje sladkorne bolezni. Gre za zdravilno učinkovino z dvojnim delovanjem – agonist receptorjev GLP-1 in GIP. Najpogostejši neželeni učinki v raziskavah so bili slabost, diareja, zaprtje (pogostejši pri višjih odmerkih). Predvideva se, da bo v ZDA za zdravljenje debelosti odobren do konca leta 2023 (10).

Glede na kompleksnost uravnavanja telesne mase so možne tudi številne druge farmakoterapevtske tarče: poliaagonisti inkretinskega sistema, mimetiki amilina, analogi leptina, antagonisti grelina in neuropeptida Y, antagonisti receptorjev za kanabinoide ... (8).

## 6 SKLEP

Farmakološko zdravljenje debelosti temelji na uporabi zdravil, ki vplivajo na različne aspekte uravnavanja telesne mase. Zdravila za zdravljenje debelosti zapolnjujejo vrzel med nefarmakološkimi ukrepi in bariatrično kirurgijo. Pri zdravljenju je potreben individualiziran pristop, ob tem upoštevamo razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostnih ukrepih, pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno maso, ter druge podatke o zdravstvenem stanju bolnika. S sodobno in strukturirano obravnavo debelosti bi lahko v prihodnosti spremenili obravnavo in izide številnih kroničnih bolezni.

# 7 LITERATURA

1. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015 Aug;39(8):1188–96.
2. NIJZ. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2020 [Internet]. Available from: [https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/03/zdravstveni\\_statisticni\\_letopis\\_2020.pdf](https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/03/zdravstveni_statisticni_letopis_2020.pdf)
3. Sever U, Kotnik P. Novejše možnosti zdravljenja debelosti = Novel possibilities for the treatment of obesity. *Slovenska pediatrija : revija Združenja pediatrov Slovenije in Združenja specialistov šolske in visokošolske medicine Slovenije*. 2017;24(2):82–9.
4. Chaptini L, Peikin S. *Physiology of Weight Regulation. Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit* [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2023 May 25]. p. 1–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119127437.ch102>
5. Parmar RM, Can AS. *Physiology, Appetite And Weight Regulation. StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574539/>
6. Lunder M. Uravnavanje telesne mase. *Farmacevtski vestnik*. 2010;61(2):95–100.
7. Vozel D, Uršič B, Lipnik-Štangel M. Farmakološko zdravljenje debelosti = Pharmacological treatment in obesity. *Miti in resnice o dietah*. 2019;58(suppl. 1):33–41.
8. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity—An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021 Sep 29;11(10):1426.
9. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar-Pavlič D, et al. *Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili*. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2022.
10. Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy. In: *UpToDate* [Internet]. 2023. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?search=obesity%20drug%20therapy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?search=obesity%20drug%20therapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
11. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):906–12.
12. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597–604.
13. Sentočnik TJ. Debelost - kaj je in kako jo zdravimo. *Na stičiščih psihiatrije in interne medicine*. 2001;179–85.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xenical® [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_sl.pdf)
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mysimba® [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_sl.pdf)
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Saxenda® [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_sl.pdf)
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Wegovy® [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_sl.pdf)
18. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*. 2014 Jun;84:1–11.
19. Sposito AC, Bonilha I, Luchiaro B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Jun 2];22(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13224>
20. Novo Nordisk A/S. Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Jul [cited 2023 Aug 4]. Report No.: NCT03811561. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811561>
21. Cigrovski Berkovic M, Strollo F. Semaglutide-eye-catching results. *World J Diabetes*. 2023 Apr 15;14(4):424–34.
22. Pregled zdravil iz skupine analogov receptorjev GLP-1 – JAZMP [Internet]. [cited 2023 Aug 6]. Available from: <https://www.jazmp.si/2023/07/14/pregled-zdravil-iz-skupine-analogov-receptorjev-glp-1/>
23. Knop FK, Aroda VR, Do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jun;S0140673623011856.

